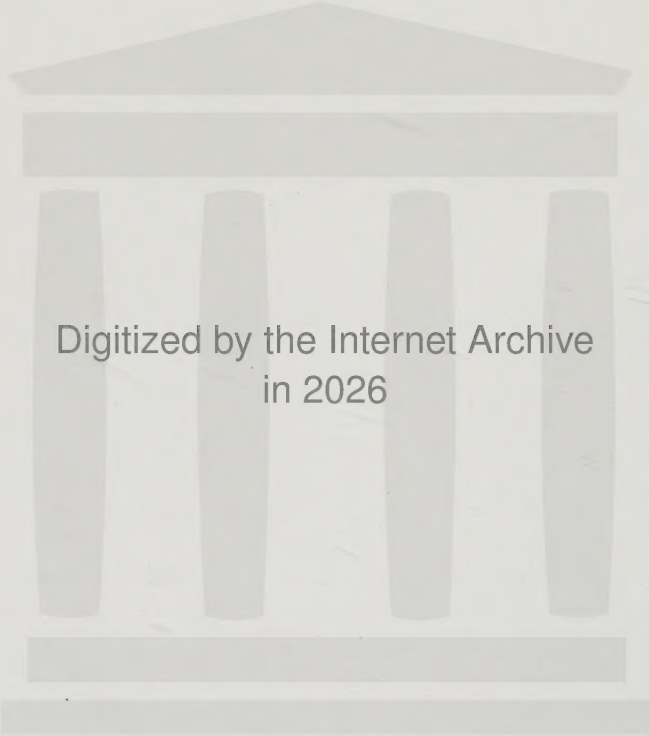


**Klinische Untersuchungen und Erfahrungen
mit dem Cortison-Derivat Prednison (Decortin)
bei Asthma bronchiale**

Franz-Josef Strauß

1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut und Poliklinik für Physikalische Therapie und Röntgenologie
und dem Balneologischen Institut bei der Universität München
Direktor: Professor Dr. H. v. BRAUNBEHRENS

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN UND ERFAHRUNGEN MIT DEM
CORTISON - DERIVAT PREDNISON (DECORTIN) BEI
ASTHMA BRONCHIALE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Franz-Josef Strauß
aus München

München 1957

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privatdozent Dr. med. F. E. STIEVE
Korreferent: Professor Dr. med. H. v. BRAUNBEHRENS
Dekan: Professor Dr. med. W. BICKENBACH

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 4. 1957



Meinen lieben Eltern



Der Ausdruck "Asthma" leitet sich vom griechischen Wort *ἀσθμία* = "ich keuche" ab. Schon im Altertum verstand man darunter Zustände von plötzlicher Atemnot. Im 18. Jahrhundert wird der Asthmabegriff durch die englischen Ärzte WILLIS, FLOYER, BREE für Anfälle von Atemnot mit krampfhafter Atmung in Anspruch genommen. LAENNEC erkannte die sekretorische Störung des Bronchialbaumes und führte das Asthma auf einen neuralen Krampfzustand der Bronchialmuskulatur zurück. Im 19. Jahrhundert erklärte WINTRICH diese Erkrankung als einen Krampf des Zwerchfells. Nachdem PIRQUET den Begriff "Allergie" prägte, weisen erstmals amerikanische Autoren (WALTER, COOKE, COCA u.a.) darauf hin, daß Asthma durch allergische Einflüsse entsteht. Der holländische Forscher VAN LEEUWEN erkannte, daß Klimaallergene eine besondere Rolle spielen.

Seitdem ist man bei den asthmatischen Anfällen auf verschiedene Ursachen gestoßen, wobei die allergischen Reaktionen den größten Platz einnehmen.

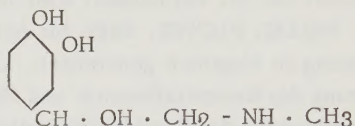
Die Therapie des Asthma bronchiale stieß immer schon auf Schwierigkeiten, da das Wesen der Erkrankung erst in den letzten Jahrzehnten mehr erkannt wurde, aber auch heute noch nicht voll erfaßt ist.

Aufgabe dieser Arbeit ist es, die im Reichenhaller Kurheim beobachteten Therapieerfolge mit einem Cortison-Derivat in ihrer Wirkungsweise zu analysieren, den Indikationsbereich des Mittels festzulegen und die Indikation dieser Behandlung gegenüber anderen Therapieformen abzugrenzen.

Vor Jahrtausenden wurde in China die Pflanze Ma HUANG nicht ohne Erfolg zu Heilzwecken für das Asthma benützt. Diese, später mit dem botanischen Namen Ephedra vulg. bekannte Heilpflanze enthält das Alkaloid Ephedrin.

Es wirkt sympaticomimetisch. Durch die geschaffene Erregung erschläfft die Bronchialmuskulatur. Da Ephedrin ein widerstandsfähiges Molekül ist, wird es im Magen- und Darmtraktus nicht zerstört, so daß es per os gegeben werden kann. Der chemische Name ist Phenylmethylaminoäthanol, wobei im Benzolring die Hydroxylgruppe eliminiert wurde. Wie alle natürlich vorkommenden Stoffe ist es linksdrehend, während die synthetischen Produkte racemisch sind.

Zur Behandlung des akuten Asthmaanfalles war Adrenalin das Mittel der Wahl. Es ist der stärkste Erreger des Sympathikus. A. ist als Hormon des Nebennierenmarkes bekannt. Chemisch ist es mit dem Ephedrin verwandt; es stellt ein Brenzkatechinderivat mit einer Aminoalkoholgruppe dar.



Schon 0,2 ccm einer 1 %igen Lösung sind wirksam. Es kann jedoch nur als Injektion gegeben werden. Auch das synthetische Produkt, das Suprarenin ist als 1 %iges chloresäures Salz geeignet. Kontraindikationen sind schwere Hypertonien, Nephrosklerose und Reizleitungsstörungen.

Durch Einführung einer Isopropylgruppe an Stelle des Methyls in die Aminogruppe entstand das Aludrin. Es hat nicht mehr den Nachteil der Blutdruckerhöhung; die auftretende Tachykardie muß jedoch berücksichtigt werden. A. wirkt gut broncheolytisch.

Durch Kombination von Adrenalin mit Hypophysenhinterlappenextrakt (Pituitrin) wurde das Asthmolysin geschaffen. Es kommt mit diesem Mittel zu einer guten Entlastung des venösen Gefäßgebietes. Nach Frank (1) regt Adrenalin in Verbindung mit der Hypophyse die Nebennierenrinde zur hormonellen Abgabe, an.

Die Wirkung auf den Parasympathikus wurde gleichfalls mit gutem Erfolg angewandt. An der Spitze steht das Alkaloid Atropin. Es wird durch Isolierung aus Solanaceen gewonnen. Auch Bilsen- und Stechapfelkraut werden in Form von Asthmazigaretten verwendet.

Chemisch ist Atropin ein Ester aus der Tropasäure mit dem Alkohol Tropin.

Die Skopolamine lähmen elektiv die Nervenendigungen des parasympathischen Systems; dadurch werden Spasmen der Bronchialmuskulatur aufgehoben, die Bronchien selbst erweitert. Die Sekretion wird vermindert. Da auch das Atemzentrum angeregt wird, wird die Atmung erleichtert.

Auch Extrakte aus der Lobelia inflata lähmen die Vagusendigungen in der Bronchialmuskulatur. Das reine Lobelin hat diese Wirkung nicht und ist daher wegen seiner zentralerregenden Wirkung bei Asthma streng kontraindiziert.

Unterstützt wird die spasmolytische Wirkung durch Unterdrückung der Spasmen der glatten Muskulatur mit dem Alkaloid Papaverin. Es ist ein Isochinolinabkömmling.

Die pharmazeutische Industrie hat ferner eine Reihe von synthetischen Mitteln herausgebracht, die sich an die Struktur des Atropins und des Ephedrins anlehnen. (2)

Weiterhin kommen auch Xanthinabkömmlinge wie Theobromin, Coffein, Theophyllin und Dihydroxyltheophyllin in Frage. Sie wirken auf die Gefäße durch Verringerung des Minutenvolumens; es kommt zur Entlastung des Herzens und Entleerung der überfüllten Lunge.

Therapeutisch finden auch Kalzium- und Magnesiumsalze wegen ihrer krampflösenden, tonussteigenden und kapillardichtenden Wirkung Verwendung.

In neuerer Zeit wurde auch eine Kombination einer Gold-Brom-Verbindung mit Jodkali beschrieben. (3) Die abgespaltenen Au- und Br-Ionen werden an die artfremden Eiweißkörper gebunden. Das Jodsalz verflüssigt das Sekret. Durch beigegebene Arsinsäure wird die Anlagerung des Jods an die Schilddrüse verhindert.

Auch Antibiotica wurden eingesetzt. Voraussetzung hierfür ist jedoch die Anwesenheit von Bazillen oder deren Toxine.

Schließlich glaubte man, zumal bei allergischen Formen, also mit Ausschüttung von Histamin, durch Antihistaminica vorwärts zu kommen. Die Wirkung war sehr unsicher. Beim Asthma konnte z. B. zwar prophylaktisch die Ödembildung der Bronchialschleimhaut verhindert werden, das bereits bestehende Ödem blieb aber unberücksichtigt. (4)

Die Erforschung der Hormone wies neue Wege zur therapeutischen Beeinflussung von allergisch bedingten Erkrankungen.

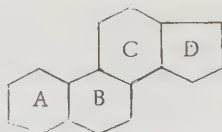
1927 wurden in USA aus der Nebennierenrinde erstmals eiweiß- und adrenalinfreie Substanzen gewonnen. (5)

KENDALL stellte 1934 daraus eine kristallinische Verbindung her. (6) REICHSTEIN konnte den Steroidcharakter bei diesen Verbindungen beweisen. (7)

Steroide sind sehr wichtige biologische Stoffe, die chemisch zu einander in Beziehung stehen. Zu ihnen gehören die Gallensäuren, die

Genine der herzwirksamen Glykoside, die D-Vitamine, die Lysergsäurederivate in den Mutterkornalkaloiden, die Keimdrüsenstoffe und die Nebennierenrindenhormone. Die grundlegenden Forschungen darüber stammen von WINDAUS, besondere Beiträge lieferten u. a. WILL-STÄTTER, WIELAND, BUTENANDT und STOLL.

Muttersubstanz ist das Steran; es ist ein gekoppelter Phenanthren- und Indenring.



Dazu kommen charakteristische Alkylgruppen und bestimmte Seitenketten.

Nach der Anzahl der im Mol enthaltenen Kohlenstoffatome unterscheidet man:

- C₁₉ - Steroide, wie die Androgene,
- C₂₁ - Steroide, wie die Nebennierenrindenhormone,
- C₂₄ - Steroide, d. s. die Gallensäuren
- C₂₇ - Steroide mit den D-Vitaminen und dem Cholesterin.

Den ersten Steroiden, die aus der NNR gewonnen wurden, wurden zuerst Buchstabenbezeichnungen gegeben wie

- Compound A (nach Kendall) - Substanz S (nach Reichstein) -
- Compound F (nach Wintersteiner).

Bis heute wurden 30 Steroidkörper dargestellt (8), von denen 7 als Hormone anerkannt werden, weil sie eine substituierende Wirkung haben, d. h. sie können beim nebennierenrindenlosen Tier Ausfallserscheinungen ausgleichen.

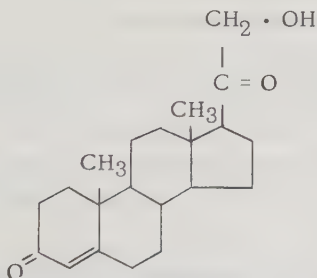
Näher bekannt sind: (9)

- Corticosteron,
- Desoxycorticosteron, auch Cortexon genannt,
- Oxy-desoxy-corticosteron,
- Oxy-dehydrocorticosteron oder Cortison,
- Oxycorticosteron oder Hydrocortison,
- Dehydrocorticosteron,
- Aldosteron.

Das letztere Hormon wurde erst 1953 isoliert und in der Konstitution geklärt. (10) Schon geringe Dosen zeigen eine starke Wirksamkeit. Es ist noch eine amorphe Gruppe vorhanden, die sich zwar auch als wirksam erwiesen hat, jedoch chemisch noch nicht getrennt und erfaßt werden konnte.

Nach der Struktur (11) liegen die chemischen Unterschiede im Sättigungsgrad des Ringsystems, in der Seitenkette am C_{17} und in der Substitution des H am C_3 und C_{11} .

Die Formel des Corticosterons, des ersten aufgeklärten Rindenhormons, ist folgende, wobei als Vorstufe das Pregnan zu betrachten ist:



Physiologisch ist bei den einzelnen Steroiden eine verschiedene Wirkung festzustellen; so haben manche Einfluß auf den Elektrolythaushalt, andere auf den organischen Stoffwechsel; deswegen ist folgende Einteilung noch üblich:

1. Salzhormone (Mineralocorticoide). Diese greifen in die Natrium- und Chlorausscheidung ein und sind also für die Oedembildung verantwortlich. Auch die Kaliumabgabe wird reguliert.
2. Die Zuckerhormone (Glykocorticoide). Diese sorgen für die Zuckerbildung aus Aminosäuren und die Glykogenspeicherung in der Leber.
3. Die Stickstoffhormone (Androgene-Oestrogene). Sie wirken auf das Generationsgewebe der Sexualorgane, zeigen aber auch einen Einfluß auf die Eiweißsynthese.

Die Einteilung ist jedoch nicht exakt, da sich die Gruppen überschneiden. So haben z. B. manche Rindenhormone sowohl Mineral- wie Kohlenhydratstoffwechselwirkung. Corticosteroide, welche am C₁₁ und C₁₇ ein Sauerstoffatom aufweisen, zeigen am auffälligsten die Beeinflussung der letzteren (12).

Im Organismus werden die Cortextstoffe aus Cholesterin in der NNR gebildet.

Dieses leitet sich vom Steran ab, besitzt bei C₁₇ eine charakteristische Seitenkette, bei C₃ eine Hydroxylgruppe und zwischen C₅ und C₆ eine Doppelbindung.

Die Bildung erfolgt nach Abderhalden über die Vorstufen Pregnenolon, Oxycholensäure und Oxy-Aetiocholensäure.

Man kann dies daraus schließen, daß bei Zufuhr von übergeordnetem Hormon aus der Hypophyse (ACTH) die Rindenhormone vermehrt ausgeschwemmt werden, während die Rinde an Cholesterin verarmt (13). Neuerdings wies BLOCH nach, daß nach Applikation von deuteriumhaltigem Cholesterin im Urin deuteriumhaltiges Pregnandiol ausgeschieden wird (14).

Ein Teil der Corticoide tritt im Körper nur als Zwischenstufe auf. Im Blut wurden bisher nur 4 Cortextstoffe nachgewiesen, nämlich Corticosteron, Cortison, 17-Oxycorticosteron, Aldosteron.

Der Abbau der Rindenstoffe erfolgt vorwiegend in der Leber und in der Niere (15), der Vorgang ist noch nicht gesichert. Im Harn sind bis heute über 60 verschiedene Steroide isoliert worden, welche zum größten Teil Metaboliten von Rindenstoffen sein müssen, da sie auch bei Kastraten vorkommen. Sie erscheinen normalerweise vorwiegend in der Fraktion der 17-Ketosteroide (16).

Diese sind nach der Ketogruppe am C₁₇ so genannt und gehören zu den C₁₉-Steroiden. Sie besitzen eine stereochemische Struktur, man unterscheidet also α - und β -Formen, je nach der Stellung der Hydroxylgruppe am C₃.

Die 17-Ketosteroide im Harn sind beim Mann mindestens 50 %, bei der Frau ausschließlich Umbauprodukte des NNRH. Auch der Säugling scheidet diese aus, in der neugeborenen Periode in großer Menge, welche

dann bis zum Ende des ersten Lebensjahres absinkt. In den Kinderjahren erfolgt wieder ein Anstieg. Mit dem zunehmenden Alter nimmt die Ausscheidung sowohl beim Mann wie bei der Frau ab. Die Gründe liegen in den Veränderungen der NNR, denen diese im Laufe des Lebens unterworfen ist, aber auch in den Umbildungen der Keimdrüsen; beim Mann spielt auch die Prostata dabei eine Rolle. Aus der Menge dieser ausgeschiedenen Körper kann man auf die Aktivität der NNR schließen. (17)

Die Bestimmung der 17-Ketosteroide erfolgte früher kolorimetrisch, nach der Methode von ZIMMERMANN. (18) Sie geht jedoch von der ungereinigten Fraktion aus und liefert deshalb in der Regel höhere Werte bis zu 20 %.

Nach der Methode von JONES und DOBRINER (19) wird Harn hydrolysiert um die Steroide als Ester zu gewinnen, dann mit Äther extrahiert und mit Girard's - Reagenz (organische Dimethylverbindung) versetzt. Die Ketosteroide werden mit Digitonin gefällt, wobei sich die α - und β -Fraktionen trennen lassen.

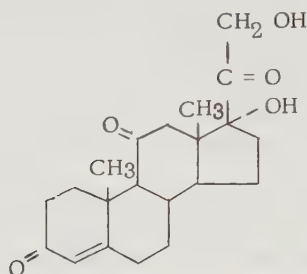
Auch papier-chromatographisch ist es gelungen Corticoide im Harn exakt zu bestimmen (20).

Für Krankenhäuser eignet sich eine indirekte, aber hochempfindliche Methode, der Eosinophilentest nach SPIERS (21), wobei vor der Aufnahme der Cortexpräparate und 3 Stunden nachher die Eosinophilen gezählt werden. Der prozentuale Rückgang entspricht dem Gehalt der im Prüfmaterial vorhandenen Corticoide.

Die Ketosteroidausscheidung spielt in der Diagnostik hinsichtlich der NNR eine besondere Rolle. Eine Erhöhung findet sich beim Morbus Cushing, bei malignen NNR-Geschwülsten, Erniedrigung ist bei der Addison'schen Erkrankung und bei der Simmond'schen Kachexie zu erwarten.

Die früher gewonnenen Extrakte aus der NNR waren nicht beständig, so daß sie therapeutisch keine besondere Rolle spielten. Erst in der Folge wurden synthetische, kristalline Präparate geschaffen; 1948 gelang die Synthese des Cortisons, das auch unter dem Namen Compound E bekannt war. Es konnte nun in größeren Mengen hergestellt werden. Auch der Name Cortison stammt von KENDALL.

Die Strukturformel dieses Präparates ist:



11 - Dehydro- 17-oxy- corticosteron.

Nach dem Erfolg bei der Addison'schen Krankheit, wobei diese ihre schlechte Prognose verlor, wurde auch bei der Behandlung der Polyarthrit eine erstaunliche Besserung erzielt (22, 23).

In Laienkreisen kam es nun zu sensationellen Berichten. Dieser Optimismus mußte jedoch den objektiven Tatsachen weichen. Es stellte sich heraus, daß zwar Anfangserfolge, aber keine Dauerheilung erzielt wurde; (24, 25). Nach Absetzen des Cortisons kamen die Beschwerden langsam wieder.

Auch beim Asthma bronchiale wurde das Cortison mit wechselndem Erfolg angewandt. Beim bedrohlichen asthmatischen Anfall schwand unter diesem Heilmittel die Lebensgefahr.

Es stand jedenfalls ein medikamentöses Hilfsmittel zur Verfügung, das entscheidend bei einer Reihe von Infektionskrankheiten, Bindegewebs-erkrankungen und allergischen Erscheinungen eingesetzt werden konnte (26).

Cortison übt auf den Stoffwechsel eine besondere Wirkung aus (27, 28).

Der Proteinabbau wird gesteigert, der Eiweißaufbau gehemmt. Der Gesamteiweißbestand des Körpers sinkt, die Stickstoffbilanz wird negativ. Der Reststickstoff des Blutes, insbesondere die Fraktion der Aminosäuren, ist vermehrt. Auch die Harnsäureausscheidung vergrößert sich. Bei hohen Dosen kann das somatische Wachstum aufhören.

Der Abbau des Glykogens in der Leber wird gehemmt; durch Bildung aus dem Eiweiß fällt mehr Glykogen an, das in der Leber gespeichert wird.

Mit höheren Dosen kann eine Glykosurie und Glykämie ausgelöst werden, die Glukosetoleranz verschlechtert sich.

Im Fettstoffwechsel werden Depot- und Leberfett stärker angesetzt. Das Gesamtcholesterin wird zu Gunsten der Esterform erhöht.

Im Elektrolythaushalt wird vor allem Kochsalz zurückgehalten. Wird Cortison im Überschuß gegeben, so entsteht bei intakter NNR kompensatorisch eine Wasserretention. Es kommt daher zu Oedemen, Gewichtszunahme und Mondgesicht. Kalium und Phosphate werden dagegen vermehrt ausgeschieden. Die negative Kaliumbilanz kann nervöse Begleiterscheinungen hervorrufen.

Im hämo poetischen System (29, 30) verstärkt sich die Reifung des roten Knochenmarks, die Erythrozyten nehmen also zu und der Hämoglobingehalt wird erhöht. Auch die neutrophilen Granulozyten, Retikulozyten und Thrombozyten werden vermehrt gebildet. Die Lymphozyten in den Lymphknoten und in der Milz erfahren eine Auflösung; auch die Eosinophilen nehmen charakteristisch ab. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit wird durch Normalisierung des Albumin-Globulin-Quotienten in Richtung der Norm herabgesetzt.

Beim elastischen Bindegewebe (31) werden die kollagenen Fasern kompakter. Das Wachstum des Epithels ist gehemmt, die Epidermis verdünnt sich. Der Haarwuchs kommt zum Stillstand. Die Wundheilung wird verzögert.

Beim Stützgewebe wird die Proliferation des Knochenmarkbindegewebes verringert. Die wachsenden Epiphysen der langen Knochen werden beeinträchtigt. Auch Osteoporosis wird beobachtet.

Am Fermentsystem wird die Bildung der Hyaluronidase gebremst, die des Pepsinogens gesteigert (32).

Entzündungen im Gewebe allergischer und hypergischer Art erfahren eine deutliche Hemmung. Die Ursache der entzündlichen Reaktion wird jedoch nicht berührt, es klingen nur die Symptome ab (33).

In psychischer Hinsicht ist eine zunehmende Aktivität und auch eine Euphorie oft nachzuweisen (34, 35).

Im Stoffwechsel können aber auch durch Cortextoffe beachtliche Störungen auftreten. Diese müssen erkannt werden.

Zusammenfassend lassen sich die Hauptwirkungen der NNR-Hormone schematisch wie folgt wiedergeben:

Stoffwechsel- richtung der NNR-Hormone	Allgem. Wirkungen	Spezielle Effekte
Mineralo- corticoide	Wasser- u. Kochsalzretention, vermehrte Ausscheidung von K, Ca, P	Oedemneigung, Alkalosis Muskelschwäche, nervöse Erscheinungen, Blutdruck- steigerung.
Glykocorti- coide	Zuckerbildung aus Amino- säuren. Glykogenspeicherung, negat. Stickstoffbilanz, ver- stärkte K-Ausscheidung.	Hemmung des Bindegewebs- wachstums u. der Histamin- sekretion. Gesteigerte Magensekretion, Blutzuckererhöhung, Antiphlogistische und antiallergische Wirkung.

Der gefährliche Charakter gibt sich an den verschiedenen Organen kund, so daß die Anwendung der Cortexpräparate zur besonderen Vorsicht mahnt.

Die verminderte Wasserausscheidung ist dem Herzkranken gefährlich. Oft ist dem Patienten, aber auch dem behandelnden Arzt die Herzschädigung gar nicht bekannt, da nur ein latenter Myocardschaden oder eine maskierte Coronarinsuffizienz vorliegt. Auch die Kaliumausschwemmung kann zu Herzstörungen führen; die entstehende Alkalosis führt zu Adynamie an den Muskeln und zu nervösen Störungen.

Durch die Steigerung der Thrombozyten und Verkürzung der Thrombinzeit wird die Gefahr einer Thrombose heraufbeschworen (36, 37).

Da der Blutzucker erhöht wird, kann es gelegentlich zu einem Diabetes mellitus kommen, zumal, wenn dieser latent ist (38). Allerdings ist in der Anamnese meistens die Zuckerkrankheit festzustellen. Da der Reststickstoff eine Erhöhung erfährt, ist bei einer vorliegenden Niereninsuffizienz besondere Vorsicht nötig (39). Eine zunehmende Adipositas

durch die bessere Auswertung der Fettkörper ist nur bei Fettsüchtigen wegen des Kreislaufverhaltens bedenklich. Da Leberschäden heute öfter vorkommen, ist einer Leberverfettung Beachtung zu schenken (40).

An den Intestinalorganen ist gesteigerte Säureproduktion beobachtet worden. Obwohl anamnestisch kein Ulcus erhoben wurde, zeigten die Beobachtungen, daß spontan Perforationen infolge Bildung von Magen- und Darmgeschwüren vorkamen (41). Frischere Operationsnähte lösten sich. Da auffallenderweise in der Bauchregion Schmerzen und andere Symptome gering sind und z. B. keine Bauchdeckenspannung auftritt, kann eine sich entwickelnde Peritonitis manchmal nicht gleich erkannt werden (42).

Die natürliche Immunität kann verloren gehen und andererseits wird die Resistenz gegen Infekte herabgesetzt. 2 Beispiele können dies erläutern (43):

Die gesunde Ratte verhält sich gegenüber dem humanen Tbc-Bacillus resistent. Nach Cortisonverabreichung hat sie den Schutz gegen diesen Bazillus verloren. Nach HEILMEYER ging ein steriles, seröses Pleuraexsudat mit hohen Temperaturen und sehr beschleunigter Blut-senkung durch Cortison zurück und der Allgemeinzustand besserte sich. Nach 2 Wochen erneuter Temperaturanstieg mit eitrigem Exsudat infolge Staphylococcen-Besiedelung.

Nicht selten wurden chronisch-eitrige Prozesse, welche bisher stumm verliefen, unter Cortisonbehandlung aktiv und beherrschten dann das Krankheitsbild (44).

LI und SAYERS haben unabhängig voneinander 1943 ein Hormon der Hypophyse gefunden, das der NNR übergeordnet ist. Man gab ihm den Namen adrenocorticotropes Hormon oder in Abkürzung ACTH.

Die chemische Struktur ist noch nicht geklärt; es handelt sich aber um ein Polypeptid mit einem Molgewicht von 10.000. Man ist sich noch nicht gewiss, ob dieses Hormon von den basophilen oder von acidophilen Zellen der Hypophyse gebildet wird; auch die Placenta sondert Stoffe mit ACTH-Aktivität ab.

Die heutigen Präparate sind gereinigte Proteine, welche aus Schweinehypophysen gewonnen werden. Der schnellste und empfindlichste Test kann nach SAYERS (45) mit Ascorbinsäure erhalten werden.

Die durch ACTH stimulierte Hormonproduktion hat eine Verminderung des Ascorbinsäuregehaltes der NNR zur Folge. Dieser wird sowohl an der hypophysectomierten Ratte als auch am unbehandelten Tier gemessen.

ACTH stimuliert die NNR zur Sekretion. Das Hormon wird dabei produziert, es handelt sich nicht um eine Depotentleerung. Die Sekretion von ACTH wird durch den Titer der Corticosteroide im Blut umgekehrt proportional gesteuert, d. h. ein zunehmendes Rindensteroid hat abnehmende ACTH-Sekretion zur Folge. Am meisten wird Cortison produziert. Durch Stress ist die ACTH-Sekretion erhöht. Das exogen zugeführte Hormon hemmt bei höherer Dosierung über die NNR die endogene ACTH-Sekretion. Exogene Corticosteroide unterdrücken über die Hypophyse und NNR die endogene ACTH- und NNR-Produktion (46).

ACTH setzt zur Wirksamkeit eine intakte NNR voraus, was für Cortison nicht gilt.

Durch Zuführung von ACTH kann die Funktion der NNR geprüft werden. THORN hat dazu eine Testprobe angegeben (47), nämlich den Abfall der Eosinophilen. Die Eosinopenie tritt innerhalb 4 Stunden nach ACTH-Injektion um mehr als 50 % ein. Bleibt der Abfall aus, so liegt entweder eine primäre Rindeninsuffizienz vor wie beim Morbus Addison oder eine sekundäre Insuffizienz infolge ungenügender ACTH-Bildung, z.B. beim Versagen des HVL. Zur Differenzierung muß entweder der Thorntest auf 48 Stunden (alle 6 Std. 10 IE ACTH) ausgedehnt werden oder noch besser nach der Methode von WEISSBECKER (48) modifiziert werden, wobei 40 E eines Depot-ACTH-Präparates z. B. ACTH + Polyphloretinsäure i.m.-injiziert werden. Auch beim negativen Thorntest wird nach 9 - 12 Std. eine typische Eosinopenie ausgelöst.

Die physiologische Wirkung des ACTH ist ähnlich den Cortexpräparaten (49). Im Vordergrund steht die Elektrolytbeeinflussung, also Retinierung von Natriumchlorid und Wasser; dazu kommt die negative Kaliumbilanz. Eiweiß-Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel wird ähnlich wie bei den Cortexstoffen beeinflusst. Weiterhin werden auch die mesenchymalen Reaktionen unterdrückt, so daß es zu einer Hemmung der allergischen Reaktionen kommt. Deshalb wurde ACTH auch zur Therapie gegen allergische Krankheiten, also auch beim Asthma bronchiale eingesetzt (50, 51).

Das intravenös verabreichte ACTH verschwindet innerhalb 15 - 30 Minuten aus dem Blut.

Bei der Verordnung von Cortexpräparaten und auch von ACTH ist vor allem zu berücksichtigen:

- a) kochsalz- und kohlenhydratarme, aber eiweißreiche Kost,
- b) Berücksichtigung des möglichen Kaliumverlustes, also keine Diuretica,
- c) ausreichende Vitamin-C-Zufuhr.

Folgende Kontraindikationen sind zu beachten:

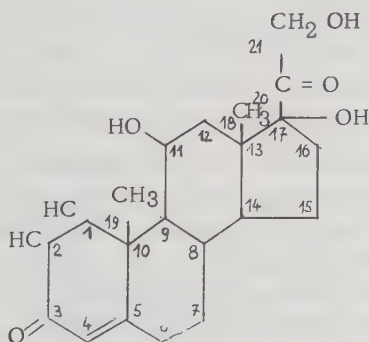
1. Zur Dekompensation neigende Herz- und Nierenkrankheiten,
2. starke Hypersekretion in Verbindung mit Ulcus ventriculi bzw. duodeni,
3. schwere Leber- und Pankreasschäden,
4. bestehende Infekte,
5. frische Verletzungen,
6. Operationen, die nur etliche Monate zurückliegen,
7. schwere Psychopathie und Psychosen.

Auf der Suche nach therapeutisch günstigeren Cortextstoffen hydrierte man das Cortison, wobei also am C_{11} und C_{17} eine Hydroxylgruppe hinzukam. Man erhielt so das Präparat

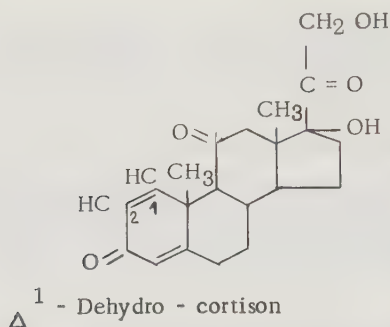
Hydrocortison.

Dieser **Stoff** wird auch von der Rinde in erster Linie sezerniert.

Hydrocortison



1955 gelang nun amerikanischen Forschern die Dehydrierung des Cortisons unter der Einwirkung von Mikroorganismen am C_1 und C_2 des A-Ring; dabei entsteht eine Doppelbindung:



Die wissenschaftliche Bezeichnung ist Metacortandracin. Synonyma sind Prednison und Meticorten.

Dieses Δ^1 -Dehydro-cortison ist ein weisses, geruchloses, kristallinisches Pulver mit einem Schmelzpunkt von 225°C . Im Tierversuch ergab sich die gleiche Beeinflussung von allergischen Erkrankungen wie mit Cortison und Hydrocortison, jedoch eine 3 - 5 mal stärkere Wirkung. Die Toxizität war eher niedriger als bei den Cortisonpräparaten (53).

Die klinischen Ergebnisse waren durchaus günstig.

SKAGGS, BERNSTEIN und COOKE vom Institut of Allergy, New York, teilten Beobachtungen an 8 schweren Asthmafällen mit. (54) Unter Metacortandracin traten bei keinem Patienten Wasserretention, Blutdrucksteigerungen und Glykosurie auf. Die Dosis war relativ niedrig.

BARACH, BICKERMANN und BECK stellten am Columbia Univ. Hosp. New York Untersuchungen über Prednison gegen Bronchialasthma an (55). Von 30 Patienten konnten bei 29 das Verschwinden oder eine Linderung des Bronchospasmus und der Dyspnoe beobachtet und durch Atmungsfunktionsprüfungen bestätigt werden. 17 Patienten reagierten mit vollständiger Remission, 12 Kranke erfuhren eine Besserung und teilweise eine Remission. Ein Patient, der immer therapieresistent war (12 Jahre im Krankenhaus) reagierte praktisch nicht. 5 Kranke hatten einen Gewichtsverlust von 3 kg innerhalb einer Woche; das Mondgesicht verschwand. - Es wurde reguläre Kost, also mit Kochsalz - und auch ohne

Kaliumzufuhr gegeben. Die Nebenwirkungen waren leicht und ähnlich denen der Cortisontherapie.

DORDICK vom Med. Coll. der Cornaly Univ. berichtete im April 1955, daß Prednison bei entzündlichen Erkrankungen quantitativ wirksamer ist als andere Cortexppräparate und Störungen von Seiten des Elektrolyt- und Wasserhaushalts vermissen läßt (56).

Auf der ersten internationalen Konferenz in New York über die klinischen Wirkungen von Prednison am 31. 5. und 1. 6. 55 wurden wichtige Referate gehalten.

SHELDON, Michigan, sprach über Erfahrungen des Prednison bei schwerem Bronchialasthma, Prednison sei das beste Therapeuticum, das zur Behandlung bei solchen Erkrankungen zur Verfügung steht. Oedeme wurden nicht beobachtet. Die Erleichterung der Atemnot war deutlich. Bei einzelnen Patienten waren Blutdruckerhöhungen und gastro-intestinale Störungen zu verzeichnen (57). ROSE, Montreal, zeigte in seinem Vortrag, daß die Vorzüge des Meticorten in dem Fehlen der Natriumretention und von ernstesten Nebenwirkungen bestehen (58).

BARACH, New York, erwähnte gleichfalls die nichtauftretende Kochsalzretention und bezeichnete dies als einzigartigen Vorteil in der Behandlung des Asthma (59).

DE FOSSEY, Paris, berichtete über hervorragende Ergebnisse an 3 Asthmatikern, darunter einer mit 21-jähriger Asthmaanamnese. Wirkung und Verträglichkeit waren gut. Auch bei nicht salzfreier Kost traten keine Oedeme auf (60).

Nach dem abschließenden Konferenzbericht wurden 88 Asthmatiker mit Prednison und Synonyma behandelt.

41 Patienten reagierten sehr gut

30 " " gut

15 " " befriedigend

2 " " unbefriedigend

Der Beginn der Besserung lag zwischen 8 und 48 Stunden.

Im Deutschen Bundesgebiet kam Metacortandracin unter dem Namen

Decortin

in den Handel.

Im Kurheim der Bayerischen Ortskrankenkasse zu Bad Reichenhall wurde es erstmals an Asthmakranken klinisch erprobt. Aus dem Krankengut standen 20 Patienten (12 weibl., 8 männl.) im Alter von 26 - 76 Jahren zur Verfügung.

Vorgang der Überprüfung

Bei allen Kranken wurde anamnestic ein langjähriges Asthma bronchiale festgestellt. 5 standen im Status asthmaticus, bei 14 Patienten wurde mittelschweres Asthma und bei 1 Kranken leichteres Bronchialasthma eruiert.

Um einen Anhaltspunkt für die Beurteilung des jeweiligen Krankheitszustandes und für Änderungen im Befund zu bekommen, wurde eine Einteilung auf Grund der Lungenauskultation und somit hinsichtlich eines Grades des Asthmas vorgenommen.

Dabei bedeutet:

kein Auskultationsbefund oder vereinzelt leises Giemen
= leichter asthmatischer Zustand - Gruppe 0 und 1

universelles Giemen und Schnurren
= mittelschweres Asthma - Gruppe 2

starkes Giemen und Schnurren mit Rasselgeräuschen
= schweres Asthma - Gruppe 3

gehäufte asthmatische Anfälle mit entsprechendem
physikalischen Befund
= Status asthmaticus - Gruppe 4

Auch die subjektiven Beschwerden wurden in diesem Sinne eingeteilt. Mit Hilfe dieser Registrierung, welche täglich durchgeführt wurde, war es möglich, den Krankheitsverlauf oder auch den Erfolg oder Mißerfolg der Therapie jeden Tag zu kontrollieren und die Behandlung darauf abzustimmen.

Spezielle Untersuchungen:

1. Tägliche Überprüfung des Körpergewichts, um Anhalt für die Wasserausscheidung und auch für die Fettleibigkeit zu bekommen.
2. Messung des Blutdrucks nach Riva-Rocci mindestens alle 2 - 3 Tage, evtl. täglich, um allenfalls einer Erhöhung therapeutisch begegnen zu können.
3. Zählung der Leukozyten pro qmm und Bestimmung der absoluten Eosinophilenzahl nach RANDOLPH, 3-mal wöchentlich.

4. Prothrombinindex und Bestimmung der Gerinnungszeit nach Halse in 7 Fällen wegen einer allenfallsigen Thrombose.
5. Bestimmung der Elektrophoresediagramme um den Einfluß auf das Serumeiweiß zu beobachten;
es wurde bei 4 Patienten vor Beginn, auf der Höhe und am Ende der Therapie bestimmt.
6. Bestimmung der Uropepsinausscheidung im Harn in 6 Fällen im Hinblick auf Änderungen durch NNR-Hormone.
7. Durchführung der Gesamtketosteroidausscheidung in 6 Fällen nach der Methode von Staudinger-Bauer als ein Kriterium der NNR-Funktion.
8. Kontrolle und Messung der täglichen Sputummenge als Ausdruck der Bronchialsekretion.
9. Tägliche Messung der Vitalkapazität und Bestimmung der maximalen Atemstromstärke mit dem Pneumometer 2 - 3 mal täglich nach Wyss-Hadorn, um die Atmungsfunktion zu kontrollieren.

Therapie

Die 20 Patienten waren vorher mit üblichen Asthmamedikamenten (Adrenalinabkömmlinge, Atropin und Derivate) und physikalisch-therapeutischen Anwendungen (u. a. Klimakammer, Atemübungen) behandelt worden, wobei jedoch keine wesentliche Besserung eintrat. Bei 3 Fällen war bereits Cortison gegeben worden. Nun wurde Decortin verordnet und zwar in je 1 Falle am 4., 8., 10., 15., 17., 18., und 20. Tag der Kur, in je 2 Fällen am 6., 13., und 21. Tag und in 4 Fällen am 12. Tag. Bei den 3 Patienten, die vom 1. **Kurtag** an mit Decortin behandelt wurden, lag ein Status asthmaticus vor.

Die Anfangsdosis betrug 1 x 40 mg, je 2 x 45 mg bzw. 50 mg, 12 x 60 mg und 3 x 80 mg.

Um aber so schnell als möglich das Nachlassen der Beschwerden und einen Rückgang der Auskultationsbefunde zu erzielen, wurde bei 12 Fällen am 2. - 5. Tag der Verordnung die Dosis auf 60 - 90 mg täglich erhöht. Die Höchst Dosen betrugen in 1 Fall 45 mg, in 4 Fällen 60 mg in 2 Fällen 75 mg, in 8 Fällen 80 mg und in 3 Fällen 90 mg. Anfangs- bzw. Höchstdosen wurden erst dann reduziert, wenn sich der objektive auskultatorische Befund der Lunge und das subjektive Befinden erheblich

gebessert hatte, d. h. mindestens auf den Befund 2) oder 1) zurückgegangen war.

Am 1. Tag nach der Höchstdosis konnte in einem Fall, am 2. Tag in 8 Fällen, am 3. Tag in 5 Fällen, am 4., 5. und 7. Tag in je 1 Fall reduziert werden. Die am Ende der Behandlung verabreichten Minimaldosen betrugen in 11 Fällen täglich 5 mg, in 3 Fällen 10 mg, in 1 Fall 15 mg und in 3 Fällen 20 mg. Mit diesen Dosen war es möglich, den erzielten Erfolg bis zur Entlassung aufrecht zu erhalten.

In 2 Fällen, wo keine oder nur vorübergehende Besserung und eine mäßige Reduzierung des Lungenbefundes erreicht wurde, wurde Hydrocortison gegeben.

Die Dauer der Decortinverabreichung betrug in je 1 Fall 10, 15, 16, 19, 21, 24, 32, 36 und 46 Tage; in je 2 Fällen 17, 18, und 23 Tage und in 3 Fällen 17 Tage. Bei 2 Patienten ging man auf Hydrocortison über.

Das Mittel der applizierten Gesamtdosen betrug 642 mg, die niedrigste Gesamtdosis lag bei 365 mg, die höchste bei 1105 mg. Die Einzeldosen wurden alle 6 Stunden bis zur Tagesdosis von 40 mg abwärts verabreicht, darunter in 12-stündlichen Intervallen.

Untersuchungsergebnisse

1. Körpergewicht

Die täglichen Gewichtskontrollen ergaben bei 10 Patienten parallel mit der Besserung des Zustandes einen stetigen leichten Anstieg bis zum Ende der Behandlung; da Anzeichen für eine Flüssigkeitsretention fehlten, war dies als echte Gewichtszunahme aufzufassen. In vielen Fällen, darunter 1 Patient mit angedeutetem Vollmondgesicht, stiegen die Gewichte ebenfalls an, fielen aber wieder parallel mit der Dosisreduzierung auf Werte ab, die noch über den Ausgangswerten lagen. Auch in diesen Fällen kann die Differenz zwischen Ausgangs- und Entlassungswert als echte Gewichtssteigerung angesehen werden.

2. Blutdruck

In 1 Fall kam es zu einer Blutdrucksteigerung von 115/70 mm Hg. auf 145/80 mm Hg. 3 mal stiegen die diastolischen Werte um 5 - 25 mm (ursprüngliche Werte 80, 90, 95 mm) an, wobei zu beachten ist, daß 2 dieser Fälle einen anfänglichen hypotonen systolischen Wert aufwiesen. Ohne besondere Maßnahmen fielen sie auf oder unter die Anfangswerte ab. In 1 Fall bestand eine nur systolische, kurze Drucksteigerung von 135 auf 155 mm; in 3 Fällen, hievon ein Status asthmaticus, kam es zu einem allmählichen Druckabfall von 110/70 mm auf 95/65 mm. Bei keinem der Patienten, bei denen eine Blutdruckänderung festgestellt wurde, bestand Veranlassung zum medikamentösen Eingreifen.

3. Blutbild

Die Zahl der Eosinophilen lag zu Therapiebeginn nur 6 mal über 5 %. Der höchste Wert betrug 11 %. 9 mal kam es auf der Höhe der Therapie zu einem Abfall und zwar 6 mal auf Werte zwischen 2 - 0 %. Ein Wiederanstieg zum Ende der Applikation wurde bei 8 Patienten festgestellt. In 3 Fällen mit Ausgangswerten von je 1 mal 0 % und von 1 % wurde ein Anstieg von 2 mal 5 % und 1 mal auf 6 % beobachtet. In 6 weiteren Fällen war ein unregelmäßiges Schwanken zu Tage getreten. - Am weißen Blutbild ließ sich keine Besonderheit feststellen.

4. Zuckerspiegel

Der Blut- und Harnzucker hatte sich in keinem Fall während der Behandlung pathologisch erhöht.

5. Uropepsinausscheidung

Es wurde ein Anstieg auf der Höhe der Decortinverordnung und gegen Ende der Therapie 1 mal von 24 auf 75 Einheiten pro Stunde beobachtet, ein weiterer Anstieg des 2. und 3. Wertes von 13 auf 29 E. mit nachfolgendem Abfall eines 4. Wertes auf 15. E.; weiterhin ein Anstieg des 2. Wertes in 2 Fällen von 15 auf 33 und 14 auf 19 E. mit nachfolgendem Abfall des 3. Wertes auf 16 bzw. 10 Einheiten; ferner ein Abfall des 2. Wertes von 60 auf 54 und nachfolgendem Anstieg des 3. Wertes auf 81 E. und in einem 2. Fall von 36 auf 6 bzw. 12 E. Zusammengefaßt steht also ein maximaler Anstieg in 4 Fällen um 4 bis 51 Einheiten einem maximalen Abfall in 2 Fällen um 7 bis 30 E. gegenüber. Unter reduzierter Decortinwirkung kam es in 3 Fällen zum Wiederabsinken um 8 bis 16 E., bei den Fällen mit anfänglichem Abfall zu einem Wiederanstieg um 5 bis 28 E. Das Verhältnis zwischen Anstieg und Abfall beträgt 4 : 2.

6. Gesamt-Ketosteroid-Ausscheidung

Diese zeigte in 2 Fällen ein deutliches Ansteigen auf der Höhe und einen leichten Abfall unter dem Höchstwert am Ende der Therapie. In 1 Falle mit sehr hoch liegendem Initialwert kam es zu einem kontinuierlichen Abfall, der jedoch noch im Bereich der Norm lag. Bei 2 Patientinnen im Alter von 48 und 32 Jahren, welche eine kurze Asthmaanamnese hatten, stiegen die Werte innerhalb der Norm leicht an, fielen aber bis zur Entlassung deutlich unter die Norm ab.

In 3 von 6 Fällen fielen die Werte mit den gemessenen Höchstwerten der Uropepsinausscheidung zusammen. In 1 Fall stieg letztere noch weiter an.

7. Gerinnungszeit und Prothrombinindex

In 3 Fällen kam es zu einem Abfall des Index und zu einem Anstieg der Gerinnungszeit bei Ausgangswerten, welche im Bereich der Norm lagen; bei dem 3. dieser Fälle stieg bei Reduzierung der Decortindosis der Index wieder an, während die Gerinnungszeit unverändert blieb. In einem weitem Fall stieg der Prothrombinindex an, um in dieser Höhe

zu verharren, aber die Gerinnungszeit fiel ab und stieg bis zur 3. Messung wieder an.

8. Elektrophorese

Diese Bestimmungen ergaben keine einheitlichen Befunde, aus denen man Rückschlüsse auf den Einfluß des Decortins auf die Eiweißfraktionen hätte ziehen können. Es wurde jedoch eine Normalisierungstendenz 3 mal für Albumine, 3 mal für α_1 - Globuline, 2 mal für α_2 - Globuline und je 1 mal für β -Globulin und γ -Globulin beobachtet. Ein pathologischer Abfall der Albumine fand sich 1 mal, des β -Globulins 3 mal, ein pathologischer Anstieg des α_1 - Globulins 1 mal und des α_2 - Globulins 3 mal.

9. Sputum

Bei allen Patienten reduzierte sich zunehmend täglich der Auswurf unter der Behandlung mit Decortin. Ein Patient hatte bei Therapiebeginn noch eine Sputummenge von 125 ccm; innerhalb 13 Tagen sank die Quantität auf 0 ccm. Bei einem 2. Fall wurde vorher eine wechselnde Menge bis zu 150 ccm gemessen. Nach 10 Tagen war kein Sputum mehr zu bekommen.

10. Physikalische Messungen

Die Vitalkapazität stieg im Mittel um 1160 ccm mit Einzelwerten zwischen 100 und 2100 ccm an. Die höchsten Werte wurden schon einige Tage vor Abschluß der Behandlung erreicht. Die Pneumometerwerte stimmten in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle besser mit der fortlaufenden Reduzierung der Auskultationsbefunde überein; sie lagen am Ende der Behandlung am höchsten; der niedrigste Anstieg betrug 0,5 l, der höchste Anstieg um 4,5 l, somit einen mittleren Steigungswert von 2.06 l.

Nebenwirkungen

Erstzunehmende Krankheitserscheinungen traten im Verlauf der Kur nicht auf. Über abdominelle Sensationen, wie Ziehen im Bauchraum, wurde nur vereinzelt bei 2 Patienten geklagt. - Symptome, die für eine Osteoporose hätten sprechen können, waren nicht zu eruieren. - Ein akuter, jedoch nicht schwerer Erregungszustand, bei einem psychopathischen Patienten ging rasch vorüber. - In 1 Fall trat vorübergehend Fettpolsterung

im Gesicht auf. - Vegetative Störungen waren jedoch, zumal auf der Höhe der Dosierung, nicht selten: 7 reagierten mit Unruhe und Schlaflosigkeit, 4 mit Herzsensationen und 2 mit bemerkenswerter Schweißbildung. - 1 mal trat ein Hautekzem auf, das sich durch Kalziumgaben und auch durch Antihistaminica nicht beeinflussen ließ und erst nach Absetzen des Decortins verschwand. In einem anderen Fall war eine Akne vulgaris zu sehen.

Ergebnisse

Allgemeine Kasuistik

Anzahl der Fälle	20
vollständige Remission	16
teilweise Remission	3
Versager	1

Bei den 16 Fällen mit vollständiger Remission waren die Patienten mit dem Status asthmaticus dabei. Alle hatten bei der Entlassung auskulatorisch keinen pathologischen Befund, also Stufe 0. -

1 Patient, der am 4. Tage der Therapie die Stufe 0 erreichte, zeigte kurz vor der Entlassung ein mäßiges Giemen, also mit Stufe 1. Am Entlassungstage konnte er wieder in Stufe 0 eingereiht werden. - 2 Patienten, welche Anfangsstufe 3 zu verzeichnen hatten, kamen bei der Entlassung auf Stufe 2, bzw. 1. Es lagen bei dem einen Bronchiektasen und bei dem anderen ein chronisch-eitriger Infekt der Atemwege vor. Die vorherige Therapie mit Antibiotica war nicht erfolgreich. - Eine Patientin, welche zuerst mit Cortison keinen Erfolg hatte, sprach auf Decortin nur bis zur Stufe 1 - 2 an, wurde aber mit Hydrocortison frei von jedem krankhaften Auskultationsbefund. - Der Patient, der als Versager bezeichnet wird, sprach nicht auf Dosen von täglich 3 mal 80 mg Decortin an; es war keine Änderung im Auskultationsbefund festzustellen. Erst mit Hydrocortison, im Verein mit starken Broncholytica, wurde nach 11 Tagen die Stufe 0 erzielt, kam aber nach weiteren 4 Tagen auf Stufe 1; am Entlassungstag wurde Stufe 0 festgestellt.

Überblickt man weiterhin die therapeutischen Ergebnisse, so zeigt sich, daß die Besserung der Krankheitserscheinungen mit Decortin früher einsetzte als mit anderen Cortexppräparaten. Die nötigen Dosen lagen niedriger und betrugen $1/2$ bis $3/4$ der Verabreichung der letzteren Präparate.

Es konnte zur Therapie kochsalzhaltige Kost verabreicht werden. Kaliumzufuhr war bei diesen 20 Patienten nicht notwendig.

Aetiologie und Pathogenese des Asthma bronchiale

Die Ursache des Bronchialasthmas wird in einer Überempfindlichkeit gegen bestimmte Stoffe gesehen. Es gehört deshalb zu den allergischen Krankheiten.

Allergie ist die geänderte Reaktionsweise des Körpers auf einen eingedrungenen Stoff; er ist meist ein Eiweißkörper und wird als Antigen bezeichnet. Der Organismus antwortet auf das erstmalige Eindringen vorerst mit seinen natürlichen Abwehrstoffen (Normergie). Nach einer gewissen Zeit kommt es zur Bildung von Gegenstoffen, den Antikörpern. Diese verbinden sich mit dem Antigen; sie versuchen es zu vernichten. Bei noch nicht voll ausgebildeter Abwehr kann es zu heftigen Allgemeinerscheinungen im Körper kommen, wie Blutbildveränderungen, Fieber und Kollaps (Hyperergie).

Allmählich lernt der Organismus eine rasche Antigen-Antikörperbildung, die dann klinisch nicht mehr in Erscheinung tritt und im Idealzustand Immunität bedeutet. Die Abwehrstoffe werden vor allem im reticuloendothelialen System, also in den Plasmazellen, der Leber, Milz, und des Knochenmarks gebildet.

Das Allergen kann manchmal ermittelt werden: Man stellt z. B. einen Extrakt von dem vermuteten Stoff her und impft damit in einer verdünnten Lösung intracutan. Nach ca. 30 Minuten tritt eine Hautreaktion und später oft ein asthmatischer Zustand ein. Man kann auch eine Exposition mit dem verdünnten Extrakt mit Hilfe eines Aerosol-Inhalators durchführen. Auch Serum, welches 30 Minuten nach der Inhalation von dem Patienten abgenommen wurde, ergibt bei weiteren entsprechenden Versuchspersonen eine anaphylaktische Reaktion. (61) Ein Teil der Fälle ergibt aber eine polyvalente Überempfindlichkeit gegen verschiedene Allergengruppen. Nicht selten sind überhaupt keine positiven Hautreaktionen zu erzielen. Die Allergene sind in erster Linie Umwelteinflüsse. Sie haben spezifischen Charakter.

Es gehören zu ihnen Bodensstoffe wie Wurzeln, Pollen, Samen und deren Produkte wie Staub und Mehl; auch Haare, Federn, Schimmelpilze sind dazu geeignet. Sie werden eingeatmet.

Auch viele chemische Substanzen erzeugen Asthma (62). Aus der Gruppe der Anorganica sind es vor allem Jod, Schwefeldioxyd und Chromsäure, aus der organischen Chemie Diazomethan und Pheny-lendiamine. Sie kommen unter verschiedenen Namen in den Handel, da sie Haar- und Pelzfärbemittel sind.

Weiterhin kommen viele Arzneistoffe in Frage. Es seien Salizyl- und Pyramidonverbindungen, Salvarsan, Novocain, Sulfonamide und Antibiotica angeführt. In letzter Zeit hat auch die Bedeutung der endobronchialen Allergene Zustimmung gefunden. (63) Sie werden von Bakterien und Stoffen auf der geschädigten Schleimhaut gebildet.

Nach der Pathogenese des Asthma bronchiale kommt es unter den allergischen Einflüssen zu einem Krampf der Bronchialmuskulatur mit Verengerung des Lumens der kleinen und kleinsten Bronchien. Die Kapillaren werden geschädigt, so daß eine hyperämische Schleimhautschwellung auftritt. Außer dem Bronchospasmus entstehen hypotonische Zustände der Atemmuskulatur, (64), welche auch das Zwerchfell mitbeteiligen. Die Folge ist eine Lungenblähung; die Atembewegungen erfolgen nur mit großer Anstrengung, so daß die Atemhilfsmuskeln beansprucht werden. Es kommt zu einer expiratorischen Dyspnoe. Treten solche asthmatischen Anfälle gehäuft auf, so spricht man von einem Status asthmaticus. Autoptisch findet man neben maximaler Blähung der Alveolen eine Verstopfung der Bronchiolen mit zähem Schleim, so daß der Gasaustausch unmöglich ist.

Klinisch wird der Thorax faßförmig gefunden. Die Lungengrenzen sind tiefstehend und wenig verschieblich; der Klopfschall ist hyersonor, das Expirium verlangsamt, über der ganzen Lunge sind Pfeifen, Giemen und Brummen zu hören. Eine Cyanose im Gesicht ist meistens vorhanden. -

Röntgenologisch fallen die hellen Lungenfelder und der vorspringende Pulmonalisbogen auf. - Das Sputum ist ein spärlicher glasiger Schleim mit Eosinophilen, Curschmann'schen Spiralen und evtl. Charkot-Leyden'schen Kristallen. Auch im Blutbild können die Eosinophilen erhöht sein.

Die erwünschte Antikörperbildung und -Bindung geht nach moderner Auffassung von der Nebennierenrinde aus; Diese steht mit dem Zwischenhirn und der Hypophyse in Beziehung. Man kann also beim Asthmakranken auch von einer fehlgesteuerten inneren Sekretion sprechen. (65) Als

Kriterium kann angeführt werden, daß ACTH eine Beeinflussung hervorruft. Nach GROSS und MEIER (66) ist durch zahlreiche experimentelle und klinische Befunde bestätigt worden, daß die NNR für das allergische Geschehen von besonderer Bedeutung ist. HOLLER (67) nimmt eine Funktionsschwäche des Systems zwischen dem Diencephalon und den genannten inneren Drüsen an und begründet es damit, daß dadurch ein NNR-Hormonmangel auftritt, wodurch wieder verringerte Hormonzellbildung und vermehrte Antikörperzellbildung erfolgt und so die allergische Entzündung und andere allergische Erscheinungen beeinflusst werden. - Diese Funktionsschwäche deckt sich auch mit dem Begriff der Adaptionskrankheiten nach SELYE (68). Dieser versteht darunter solche Erkrankungen, welche durch Fehlleitung der Widerstand entgegengesetzenden Momente entstehen. Das Stadium des Widerstandes kommt durch gesteigerte Bildung von NNR-Wirkstoffen und auch ACTH zustande. Der Erfolg der Substitution durch Cortexppräparate und durch ACTH bestätigt dies; er hält so lange an, als Cortison im Körper ist.

Aus dem endokrin fehlgesteuerten Stoffwechselmechanismus resultiert weiterhin eine Reagibilität des veget. Nervensystems, vor allem mit Vagotonus, wobei dieses mit der inneren Sekretion in den Geweben zusammenspielt. Weitere Autoren wie PIPKORN (69) u. a. haben die parasympaticotonische Stigmatisierung des Allergikers und auch beim Asthma bronchiale festgestellt; dafür spricht auch die atmosphärische Beeinflussung des vegetativ-labilen Asthmatikers. An der Grenze zwischen Kalt- und Warmluft, auch bei Föhnneinzug erfolgt ein Milieuwechsel, dem eine Erregung des autonomen Nervensystems folgt, (70) wodurch es zur Allergiesteigerung kommt (71).

Nicht jeder Asthmaanfall ist aber allergisch bedingt. Es gibt genug Beispiele und Krankengeschichten, (72) wonach psychogene Ursachen (73) und auch neurotische Veranlagung für einen Asthmaanfall bestimmend sind. Dafür spricht auch, daß manche Asthmatiker nicht auf Cortison und ähnliche Präparate ansprechen.

Es gibt weiterhin ein sekundäres Asthma, welches durch degenerative Vorgänge an den Bronchialschleimhäuten entsteht. So sieht man nach Bronchitis und Pneumonie, zumal bei älteren Patienten oft asthmatische Zustände, die mit bakterieller Allergenwirkung nicht allein zu erklären sind. Auch vielfaches Einatmen von schleimhautreizenden Dämpfen, die nicht als allergisch zu bezeichnen sind, bringt Asthma hervor. Die Übergänge zwischen den einzelnen Asthmaarten sind auf jeden Fall fließend.

Eine, in der Erbmasse festgelegte Disposition zum Asthma ist keineswegs zu leugnen.

Decortin als Medikament für Asthma bronchiale

Decortin erzeugt wie andere Cortexpräparate eine Umstimmung im Organismus, schafft bessere Voraussetzung zur Heilungstendenz und bekämpft wenigstens vorübergehend die allergische Entzündung. Es wirkt aber nicht kausal ! Das primär-therapie-resistente Asthma und vor allem der Status asthmaticus können jedoch als Indikation für die Decortinverordnung gelten. In den Status asthmaticus greift es so erfolgreich ein, daß dieser vorerst seine beängstigenden Symptome verliert.

Bei der Therapie ist auf die Wirkung auf den Elektrolyt- und Wasser-Stoffwechsel zu achten.

Die NNR-Hormone haben eine diuretische und kochsalzzurückhaltende Funktion und sind so Antagonisten des entsprechenden Hypophysenhinterlappenhormons. Bei zusätzlicher NNR-Hormongabe kann das Hormongleichgewicht gestört werden, so daß Kochsalz zurückbehalten wird; kompensatorisch wird dann auch Wasser retiniert, so daß also die diuretische Aufgabe der NNR überdeckt wird. Deshalb ist mit der Cortisontherapie immer eine kochsalzarme Diät verbunden. Durch Cortexpräparate kommt es weiterhin zu vermehrten Kaliumausscheidung, während die Phosphatausscheidung erhöht ist.

Decortin verhält sich diametral. Natrium wird nicht zurückbehalten, Kalium nicht vermehrt ausgeschieden, so daß kochsalzfreie Kost nicht nötig ist.

Decortin hat die 3-fache Wirksamkeit der Cortisonpräparate und kann deshalb niedriger dosiert werden. Die durchschnittliche Anfangsdosis beträgt täglich 20 - 30 mg, also 4 - 6 Tabletten. Es muß nicht als Injektion gegeben werden. Die Verabreichung soll jedoch dem Einzelfall angepaßt sein, da nach Berichten aus den USA man mit höheren Initialdosen schneller zum Ziele kam. Der Umschwung zur Besserung tritt rascher ein als mit den bereits bekannten Corticoiden. Nach 24

Stunden war an unseren behandelten Fällen bereits eine Wirkung zu beobachten. Die Cortextherapie soll jedoch auf keinen Fall plötzlich abgebrochen werden.

Eine Dauerbehandlung ist im Hinblick auf die Komplikationen nicht zu empfehlen. Auch ist die Gefahr der NNR-Atrophie groß. Bei Patienten im höheren Lebensalter könnte die Dauertherapie mit niedriger Dosis, also täglich 5 - 10 mg, = 1 - 2 Tabletten Decortin allenfalls vertreten werden, da bei diesen oft eine NNR-Unterfunktion vorliegt. Exakte ärztliche Überwachung ist aber unumgänglich.

Schlußfolgerungen

Da die Therapie mit Decortin nicht kritiklos vorgenommen werden kann, ist sorgfältiges Handeln von seiten des Arztes selbstverständlich. Das zur Behandlung kommende Asthma muß allergischen Charakter besitzen. In erster Linie muß die Diagnose voll geklärt sein. Cardiales oder urämisches Asthma ist selbstverständlich auszuschneiden.

Wenn möglich ist die Art des Allergens zu sichern. Ältere Fälle, wobei zumeist eine Panallergie besteht, eignen sich für die Desensibilisierung nicht.

Sodann ist der Grad des Asthma bronchiale festzustellen. Hier geben die physikalischen, röntgenologischen und labormäßigen Untersuchungen Auskunft. Die Zahl und die Dauer der Anfälle ist wichtig. Man soll überhaupt auf eine gründliche Voruntersuchung bestehen, wenn möglich, soll eine kurzfristige Beobachtung in einer geeigneten Krankenanstalt erfolgen. Hierbei ist besonders auf die Kreislaufverhältnisse zu achten, Physikalischer Herzbefund. Prüfung nach SCHELLONG, Röntgenuntersuchung und EKG in Ruhe und bei Belastung sind dabei unerläßlich. Dekompensierte Vitien, hochgradige Hypertension, erhebliche Myodegeneratio cordis schließen eine Decortintherapie aus. Bringt die Anamnese eine Erkrankung des Magen- oder Darmtraktes zum Vorschein, so ist Röntgenbreipassage und fraktionierte Magenausheberung nicht zu umgehen.

Desgleichen müssen Leberschäden, Pankreasinsuffizienz oder ein Diabetes mellitus ausgeschlossen werden; neigt der Patient beim Diabetes nicht zum Coma, kann er der Behandlung zugeführt werden.

Die Fahndung nach Foci ist gewissenhaft durchzuführen. Diese sind ebenfalls vorher zu sanieren. Sind die entsprechenden ausgeführt und die Diagnose einwandfrei gesichert, so soll zunächst die bisher übliche Therapie mit Broncholytica, Secretomotorica, physikalisch-therapeutischen Maßnahmen u.a. versucht werden. Bei Versagen der erprobten Routine-therapie bzw. im schweren Status asthmaticus, ist dann eine Decortin-Therapie angezeigt. Schreitet man zur Hormontherapie, die im allgemeinen im Krankenhaus durchgeführt werden soll, so sind klinische Kontrollen laufend nötig.

Es empfiehlt sich täglich den Harn auf Eiweiß und Zucker zu prüfen und den Blutzucker vor und nach der Kur zu bestimmen. Wenn auch im allgemeinen durch Decortin keine Blutzuckererhöhung eintritt, so kann doch ein latenter Diabetes manifest werden. Ist eine Hypoglykämie von Natur aus, wie bei manchen Erkrankungen, vorhanden, so kommt es mit Decortin nicht zu einem Sturz des Blutzuckerwertes. Man gibt dann am besten eine geringe Dosis ACTH.

Die Bestimmung der Gerinnungszeit und des Prothrombins soll Aufschluß über eine Neigung zu Thrombose geben. Tatsächlich sind aber Gerinnungsstörungen nicht immer auf Prothrombinmangel zurückzuführen. Nach den im Reichenhaller Kurheim ermittelten Werten hat das Decortin beim Asthma gegenüber anderen Cortisonpräparaten den Vorteil, daß es, z. B. den Mineralhaushalt nicht in so weitem Umfange verändert. Auch sonst zeigt sich z. T. ein gegensätzliches Verhalten. In wie weit diese Feststellung Allgemeingültigkeit besitzt, muß jedoch erst durch größere klinische Versuchsreihen gesichert werden.

In den Werten der Elektrophorese spiegeln sich verschiedene Krankheitszustände, wie Entzündungen, Störungen der inneren Sekretion, auch ein Stress. Es ist dann eine Veränderung der Plasmaproteinfraction festzustellen. Die Albumine nehmen ab, die Globuline zu. Die Unterfraktionen der gröberen dispersen Globuline, also α - und β -Form sind bei vielen Krankheiten vermehrt. Die γ -Globuline sind bei solchen Erkrankungen, wie es auch das Asthma darstellt, als Träger der Immunantikörper immer erhöht.

Die Uropepsinausscheidung ist ein wertvolles Kriterium für die Aktivität der NNR. Da Corticoide diese erhöhen, steigen die Werte an. Die Methode (74) ist nicht kompliziert. Es muß allerdings bedacht werden, daß auch andere Belastungen, auch vermehrte Eiweißkost oder längerer Hunger zu einer vermehrten UP-Ausscheidung führen.

Auch die Ketosteroidausscheidung ist wichtig für das Verhalten der NNR, da es durch die Cortextherapie zu einer potentiellen NNR-Insuffizienz und bei Stress zu einer ungenügenden Anpassung kommen kann. Die Messung der Vitalkapazität ist ein wichtiger Maßstab für den Kliniker im Routinebetrieb zur Beurteilung von Lungenfunktion und Kreislauf. Zusätzlich hierzu ergibt die Bestimmung der Residualluft Aufschluß über den augenblicklichen Status emphysematicus und deren Beseitigungsmöglichkeiten und schließlich kann mit dem Pneumometer nach HADORN-WYSS die

zur Verfügung stehende Atemkraft ohne größeren technischen Aufwand bestimmt werden. Da nur ein kurzer schneller Atemstoß genügt, wird der Patient körperlich nicht beansprucht; schon nach 1/10 Sekunde ist das Maximum der Atemstärke erreicht. Täuschende oder debile Patienten kann man sofort an der großen Streuung der einzelnen Werte erkennen. Die Untersuchungen können auch am Krankenbett durchgeführt werden. Latente Asthmatiker können mit dieser Methode fast immer erfaßt werden.

In wie weit sich Decortin als Aerosol applizieren läßt, um evtl. am Auswirkungsort der Allergie verstärkt einwirken zu können, Wirkungen, wie sie z. B. bei der Salbentherapie von Hautallergien beobachtet werden, ist bisher noch unbekannt. Diese Behandlungsart dürfte jedoch häufig auf Schwierigkeiten stoßen, da eine exakte Dosierung des Mittels besonders bei Atembehinderten außerordentlich schwierig ist, selbst wenn eine richtige Atemtechnik des Patienten vorausgesetzt wird.

Es muß stets das ärztliche Bestreben sein, den krankhaften Vorgang causal zu heilen. Beim Asthma bronchiale ist dies mit Decortin nicht möglich, da eine Decortintherapie vermutlich eine Substitutionstherapie darstellt und daher nach Aufhören der Behandlung Recidive nicht zu vermeiden sind. Über die Möglichkeit einer Dauerapplikation von Decortin in kleinen Dosen liegen noch keine Erfahrungen vor. Hier sind zunächst erst größere Versuchsserien notwendig, bevor zu einer solchen Therapie allgemein geraten werden kann (75).

Selbstverständlich ist es das Beste, wenn vom Patienten die schädlichen Allergene ferngehalten werden können oder der Patient gegen sie desensibilisiert werden kann. Wenn das Allergen erfaßt werden kann, ist in einer Reihe von Fällen eine wesentliche Besserung, ja sogar eine Heilung zu erwarten. Leider ist die Feststellung des Allergens nur bei frischen Fällen und bei einem verschwindend geringen Prozentsatz von Asthmatikern möglich. Die Krankheitsfälle mit allergischen Erscheinungen, auch das Asthma bronchiale, sind nach den vorliegenden Berichten besonders in den Städten ständig im Steigen begriffen, ein Zeichen dafür, daß durch die Zivilisation eine ständig steigende Sensibilisierung vorhanden ist.

Zusammenfassung

Es wurde dargelegt, daß die Nebennierenrindenhormone und ihre Präparate das Asthma bronchiale wenn auch nicht causal, jedoch reaktiv beeinflussen. Besonders das dehydrierte Cortison, ein synthetisches Präparat, welches unter dem Namen Decortin in Deutschland im Handel ist, vermag die schweren Asthmaanfälle wirksam anzugehen. Zum Beweis wurde vor allem ein sich herausbildender negativer Auskultationsbefund der Lungen und das Verschwinden des typischen Asthmasputums herangezogen. Auch durch chemische und physikalische Untersuchungsmethoden wurde die Richtigkeit dieser Therapie bestätigt. Die Methoden wurden diskutiert. Nebenerscheinungen müssen beachtet werden, da sie gefährlichen Charakter annehmen können. Vor der Behandlung mit Decortin ist eine gründliche Untersuchung des Patienten auf den entsprechenden Fachgebieten notwendig. Zum Unterschied von den bisherigen NNRH-Präparaten wird beim Decortin der Wasser- und Salzhaushalt nicht wesentlich gestört.

Weitere therapeutische Maßnahmen, auch nach Möglichkeit die Beseitigung der Allergene, erübrigen sich nicht.

Literaturverzeichnis

1. Frank, A.: Zur Therapie des Asthma bronchiale
 und asthmoider Beschwerden.
 Arzneimittelforschung 2, 506, 1952
2. Orzechowski, G.: Über Spasmolytica
 Med.Klinik 46, 1929, 1955
3. Weithaler, K.: Klinische Beobachtungen bei der Behandlung
 des Asthma bronchiale mit AM 49.
 · Wien. Med. Wschr. 20/21, 424, 1954
4. Rost, G.A.: Über die sog. antihistaminischen Mittel in
 Klinik und Praxis.
 D. Med. Journal, 3, S. 4-9, 1952
5. Rogoff und Stuart: Verfahren zur Herstellung wirksamer eiweiß-
 u. adrenalinfreier NNR-Extrakte.
 Amer. J. Physiol. 84, 660, 1928
6. Kendall, O.: Kristalline Verbindungen aus der Reihe der
 NNR-Hormone.
 J. Amer. Med. Ass. 1935, 105, 1486.
7. Reichstein, O.: Steroide und Nebennierenwirkstoffe.
 Erg. Vit. - u. Hormonforschung, I, 334,
 1938.
8. Graeber, H.: Die Nebenniereninsuffizienz, Symptomatik,
 Diagnose, Therapie.
 Med. Klinik, 30, 1245, 1955
9. Fieser, F.L.: Review of the Chemistry of the Steroids,
 in Gordon, Symposium on Steroid Hormo-
 nes, 14, 1950
10. Simpson, S.A. u. Tait, J.F.:
 Recent progress in methods of isolation
 chemistry and physiologie of Aldosteron,
 Recent Progress in Hormon Research, 11,
 183-219, 1955

- Simmer H.: Aldosteron.
D. med. Wschr. 15, S. 1314, 1955
11. Stille, G.: Chemie und Physiologie der Nebennieren-
rindenhormone.
Mat. Med. Nordmark, III/12, 1951.
12. Lohmeyer, G.: Nebennierenüberfunktion, Klinik, Diagnose,
Therapie.
Med. Klinik, 47, 1955, 1955
13. Felix, K.: Die Hormone der NNR, ihre Bildung und ihr
weiteres Schicksal.
Mü. Med. Wschr., 97/11 (340), 1955
14. Bloch, K.: Deuteriumhaltiges Pregnandiol im Urin nach
Applikation von deuteriumhaltigem Choesterin.
J. of biol. chem., 157, 661, 1945
15. Labhart, Jenkins und Forsham:
Klinische Beobachtungen über den Abbau von
Cortison und Compound F. zu 17-Ketosteroiden.
Schweiz. Med. Wschr. 877, 1952
16. Schreus, H. Th., Ruhrmann, H.:
17-Ketosteroid-Ausscheidung im Urin nach
Zufuhr androgener Hormone.
Die Medizinische, 50, 1672, 1954
17. Bauer, J.: Die praktische Bedeutung der C₁₇-Ketosteroide
und ihre chromatographische Trennung.
Med. Klinik, 28, 925, 1952
18. Zimmermann, W.: Kolorimetrische Bestimmung von Total-
17-Ketosteroiden.
Hoppe Seylers Zschr. physiol. Chem.,
233, 257, 1935
19. Jones und Dobriner: Zur Fraktionierung der Harnsterioide.
Vitamins and Hormones, 7, 341, 1949
20. Bennhold, H.: Die Serum-Elektrophorese in Klinik und
Forschung: Möglichkeiten und Ausblicke
Med. Klinik, 1, 8, 1954.

21. Spiers et al.: Eine indirekte Bestimmungsmethode der Corticosteroide. *Clinical ACTH*, Vol. 1, 32, 1951.
22. Heilmeyer, L.: Hormonales System und Rheumatismus. *Die Med. Welt*, 5, 141, 1951.
23. Bauer, J.: Gelenkrheumatismus, Steroidhormone und Salizylsäure
Münchener Med. Wschr., 12, 309, 1954.
24. Stuhlfauth, K., Prosiegel, R.: Polyarthritits,
Med. Klinik, 21, 758, 1953.
25. Stone, R. E., Spies, R. B., Niedermeier, W.: Teilweise Wiederherstellung der rheum. Arthritis durch Intervallbehandlung mit ACTH und Cortison. *The Lancet*, N. 6638, 555, 1950.
26. Büchler, H.: Über Cortisonindikationen. *Schweiz. Med. Wschr.*, 2, 25, 1955
27. Heni, F.: 1 Wirkungsweise und Anwendung des Cortisons, I. *Med. Klinik*, 20, 669, 1952.
28. Heni, F.: dt., II. *Med. Klinik*, 29, 949, 1952.
29. Cortes und Mallen: Erhöhte Anfälligkeit der eosinophilen Leukocyten unter Cortison-Behandlung. *Ann. Allergy*, 11, 272, 1953.
30. Chevallier, Fiehrer und Tadzer: Cortison und Blutgerinnung. *ref. Congr. Zbl. inn. Med.* 142, 299, 1953.
31. Baker et al.: Elastisches Bindegewebe unter ACTH/NNR-Hormonen. *Anat. Record*, 102, 313, 1948.
32. Gray et al.: Wirkungen von ACTH und Cortison auf den Magen. *Gastroenterology Bd.* 19, 658, 1951.
33. Dougherty, T. F.: Die antiphlogistische Wirkung der NNR-Hormone. *ref. Pfizer Hormon-Informationen*, Nr. 2, 1955, aus: *Progress in Allergy*, IV, 319-360, 1954.

34. Brody: Beobachtungen psychiatrischer Symptome nach
Behandlung mit Cortison und ACTH.
Psychosomatic Med. Bd. 14, 94, 1952.
35. Howard et al.: Psychische Veränderungen nach Cortison.
Med. Klinik, 40, 1488, 1953 (Schlagzeile).
36. Coste et al.: Thromboembolische Komplikationen nach
Cortisontherapie.
ref. Kongr. Zbl. inn. Med. Bd. 151, 289, 1954
37. Russek et al.: Risiko thromboembolischer Komplikationen
durch Cortisontherapie.
Amer. Heart J., 47, 653, 1954
38. Bookman et al.: Steroiddiabetes beim Menschen.
Diabetes, Bd. 2, 100, 1953
39. Pfeffer und Staudinger:
Corticoidausscheidung im Urin bei einem Fall
mit chronischer Nephritis unter Cortisontherapie.
Klin. Wschr., 304, 1952
40. Geyer und Keibl: Verzögerte Eliminierung von Hydrocortison
bei parenchymatösen Lebererkrankungen.
Klin. Wschr., H. 23/24, 587, 1955
41. Fischer und Winkler: Ulcus duodeni perforatum entstanden durch
Cortisonbehandlung.
ref. Pro Medico, H. 11, 440, 1953.
42. Hatteland: Perforation eines Duodenalgeschwürs und
akute Infektionen der Abdominalorgane während
Cortisonbehandlung.
ref. Kongr. Zbl. inn. Med., Bd 151, 40, 1954
43. Büchler, H.: Über Cortisonindikationen.
Schweiz. Med. Wschr., 2, 25, 1955
44. Cortes und Mallen, L.: Erhöhte Anfälligkeit der Leucozyten unter
Cortisonbehandlung.
Amer. Allerg. 11, 272, 1953

45. Sayers et al.: Test mit Ascorbinsäure bei hochgereinigten
Cortexpräparaten und ACTH.
J. Biol. Chem., 149, 425, 1943.
46. Weissbecker, L.: Theorie und Praxis des Hypophysen-Nebennieren-
systems und seiner Hormone.
Die Medizinische 40, 332, 1954
47. Thorn und Forsham:
Zur Prüfung der Funktionsfähigkeit der NNR.
Recent Progress Hormone Research, 4, 229, 1949
48. Weissbecker, L.: Die Funktionsprüfung des Hypophysen-Nebennieren-
rinden-Systems mit Depot ACTH.
Deutsche Med. Wschr., 4, 151, 1955
49. Elkinton, J. R. et al:
Die Wirkung der ACTH-Therapie.
J.A.M.A., Nr. 18, 1273, 1949
50. Spies, T. und Stone, R.:
ACTH als Werkzeug der klinischen und labor-
mäßigen Untersuchung.
The Lancet Nr. 6593, 11, 1950
51. Tausk, M.: ACTH und seine Anwendungen.
Mü. Med. Wschr. 17, 903, 1951.
52. Boland, E.: Klin. Anwendung von Cortison,
Hydrocortison und Corticotropin.
J.A.M.A., Nr. 13, 1281, 1952
53. Merck, Darmstadt: "Decortin"
Wissenschaftl. Literaturbericht der Fa. Merck
1955.
54. Skaggs, J. T.: Metacortandracin bei schwerem Asthma.
The Journal of Allergy, 26, 3, 201, 1955
55. Barach, A. L.: Klinische und physiologische Untersuchungen
über die Anwendung von Metacortandracin bei
Erkrankungen der Atemwege.
Diseases of the Chest, Bd. 47, 515, 1955.

56. Dordick, J. R.: Erste klinische Untersuchungen mit Meticorten.
Vortrag auf der Jahrestagung der New York
Rheumatism Ass. am 12.4.1955, Cornell
University Medical College.
"Hostacortin", Prednison 'Hoechst', D. 5-516
(77805).
57. Sheldon, J. M.: Erfahrungen mit Meticorten bei schwerem
Bronchialasthma.
Medizinische Literatur 'Merck', 50, 1955.
58. Rose, B.: Klinische und Stoffwechselwirkungen von
Meticorten bei allergischen Zuständen.
Med. Literatur Merck, 42, 1955
59. Barach, A.L.: Metacortandracin bei Bronchialasthma, Lungen-
emphysemen und Lungenfibrose.
1. Internat. Konf. über die klin. und Stoffwech-
selwirkungen von Meti corten und Meticortelone,
N.Y., 31. 5. 55 und 1. 6. 55
Med. Literatur Merck, Übersetzung P 37/1955.
60. De Fossey, B.M.: Klinische Beobachtungen mit Metacortandracin
unter verschiedenen Bedingungen.
Übersetzung 'Merck' 43/1955.
61. Schmidt, H.: Neue Erkenntnisse des Allergieproblems.
Die Medizinische, 6, 173, 1952
62. Berg, V.: Gewerbliches Asthma durch chemische Noxen.
Med. Klinik, 5, 151, 1952.
63. Friebe: Infektasthma
Sammelref. Med. Klin. 34, 1413, 1956
64. Hadorn, W., Wyss, F.: Zur Asthmafrage.
Ztschr. f. Aerosol-Forschung u. Therapie,
3, 434, 1953.
65. Sturm, A.: Die Hypophysen-Nebennierenregulation in
Beziehung zum vegetativen Nervensystem.
Deutsche Med. Wschr., 18, 741, 1954

66. Gross und Meier: Die Bedeutung der NNR für das allergische Geschehen.
Med. Wschr., 81, 39, 949, 1951.
67. Holler, G.: Pathogenese und Klinik des Asthma bronchiale.
Med. Klinik, 46, 1713, 1954
68. Selye, H.: Der heutige Stand der Stress-Konzeption.
Münch. Med. Wschr., 15, 426, 1953
69. Pipkorn, G.: Besteht ein Zusammenhang zwischen Psyche und Allergie?
Schweiz. Med. Wschr., 17, 479, 1952.
70. Wildführ, F.: Über die Abhängigkeit der Reaktionsbereitschaft bei Allergietestungen vom Wettergeschehen.
Dtsch. Med. Wschr., 77, 229, 1952.
71. Reiter, H.: Lufterlektrische Elemente als Indikatoren für biotrope Wetterlagen.
Ärztl. Forschung, 5, 12, 490, 1951.
72. Trousseau: Klinische Darstellung des Asthma bronchiale.
Clinique médicale, 1866.
73. Jores, W.: Das Asthma bronchiale in psychosomatischer Betrachtung.
Med. Klinik, 46, 1217, 1951
74. Westphal, O., Lüderitz, O., Keiderling, W.:
Über Uropepsin.
Die Abhängigkeit der Uropepsin-Ausscheidung von der Aktivität des Hypophysen-NNR-Systems.
Z. Naturforschung, 6 b, 309, 1951
75. Kleinsorge, H.: Dauerbehandlung des Asthma bronchiale mit Cortison.
Med. Klinik, 43, 1847, 55, Frage Nr. 2097.

Weitere Literaturangaben, die in der Arbeit nicht zitiert sind.

- Wyss u. Hadorn: "Asthma bronchiale" 1955.
- Brugsch: Lehrbuch der inneren Medizin; 10. Aufl.
- Meyer, H.H.: Lehrbuch d. exp. Pharmakologie, 10. Aufl.
- Braun: Pharmakologie d. deutsch. Arzneibuchs, 2. Aufl.
- Langenbeck: Lehrbuch d. org. Chemie, 4. Aufl.
- Abderhalden: Die Hormone.
- Kölsch: Handbuch der Berufskrankheiten
- Wuhrmann und Wunderly: Bluteiweißkörper des Menschen. 1952
- Heilmeyer: Lehrbuch der spez. path. Physiologie. 1955

Herrn Chefarzt Dr. H. MARTINI in Trier, bin ich für die Überlassung des Themas aufrichtigen Dank schuldig.

Für die Erstattung des Referates und für die zahlreichen Anregungen und Beratungen, bin ich Herrn Priv. Doz. Oberarzt Dr. F. E. STIEVE zu besonderem Dank verpflichtet.

Herrn Dr. v. ARNIM spreche ich für die vielfachen Unterstützungen bei der Abfassung der Arbeit meinen Dank aus.

Lebenslauf

Am 14. August 1922 wurde ich als Sohn des Verwaltungsinspektors Michael Strauß und seiner Ehefrau Walburga, geb. Hirschmann in Amberg/Opf. geboren.

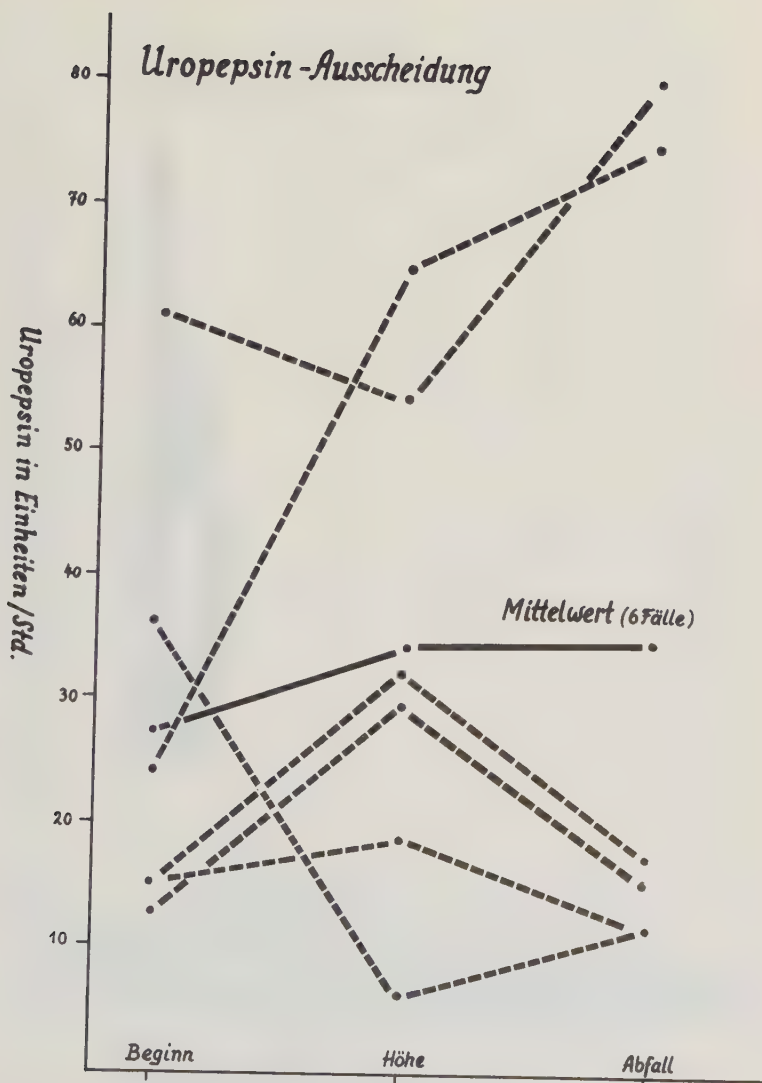
Meine Schulausbildung schloß ich mit Ablegung der Reifeprüfung am Staatsgymnasium Dresden-Neustadt ab.

1941 wurde ich zur Luftwaffe einberufen; 1943 studierte ich an den medizinischen Fakultäten Berlin und Prag und legte dort den ersten Teil der ärztlichen Vorprüfung ab. 1944 - 45 stand ich im Einsatz an der Südfront, kam bei Kriegsende in Kriegsgefangenschaft nach Nordafrika, von wo ich 1948 entlassen wurde.

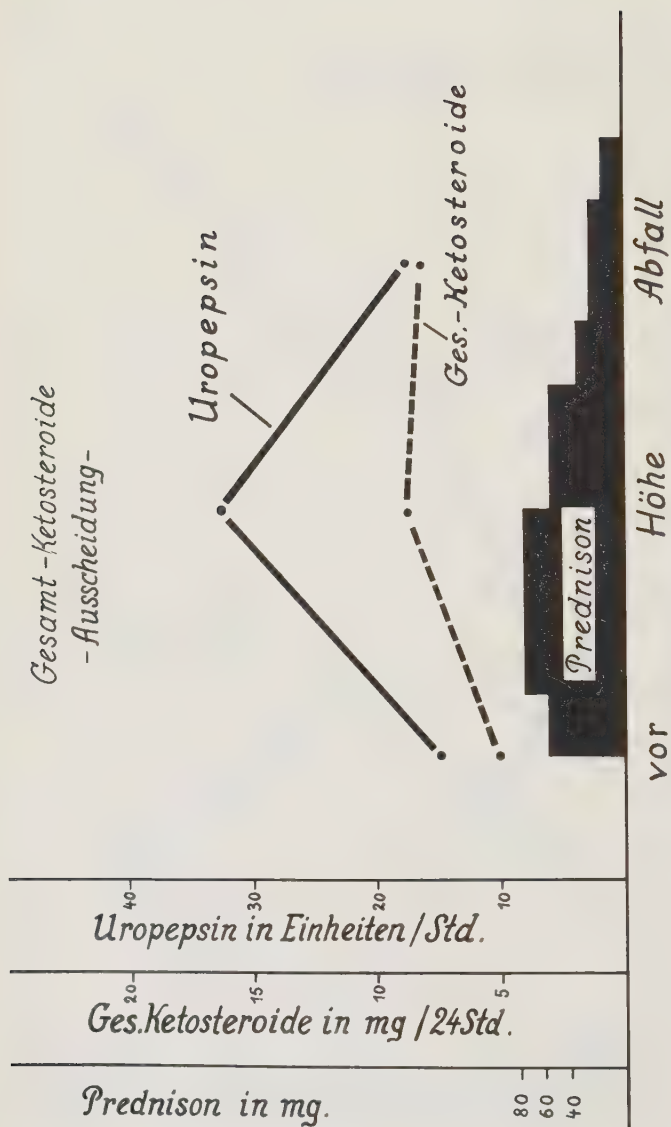
Anschließend nahm ich das Studium an der medizinischen Fakultät (München) bei der phil.- theol. Hochschule in Regensburg auf. Nach dem Physikum immatrikulierte ich mich an der Universität München, wo ich meine klinischen Studien 1953 mit dem medizinischen Staatsexamen beendete, und erhielt im gleichen Jahre meine Bestallung als Arzt.

Nach Ableistung des Pflichtassistentenjahres an verschiedenen Münchener Universitätskliniken, sowie des Landvierteljahres erhielt ich 1955 meine Vollapprobation.

Seither klinische Tätigkeit.

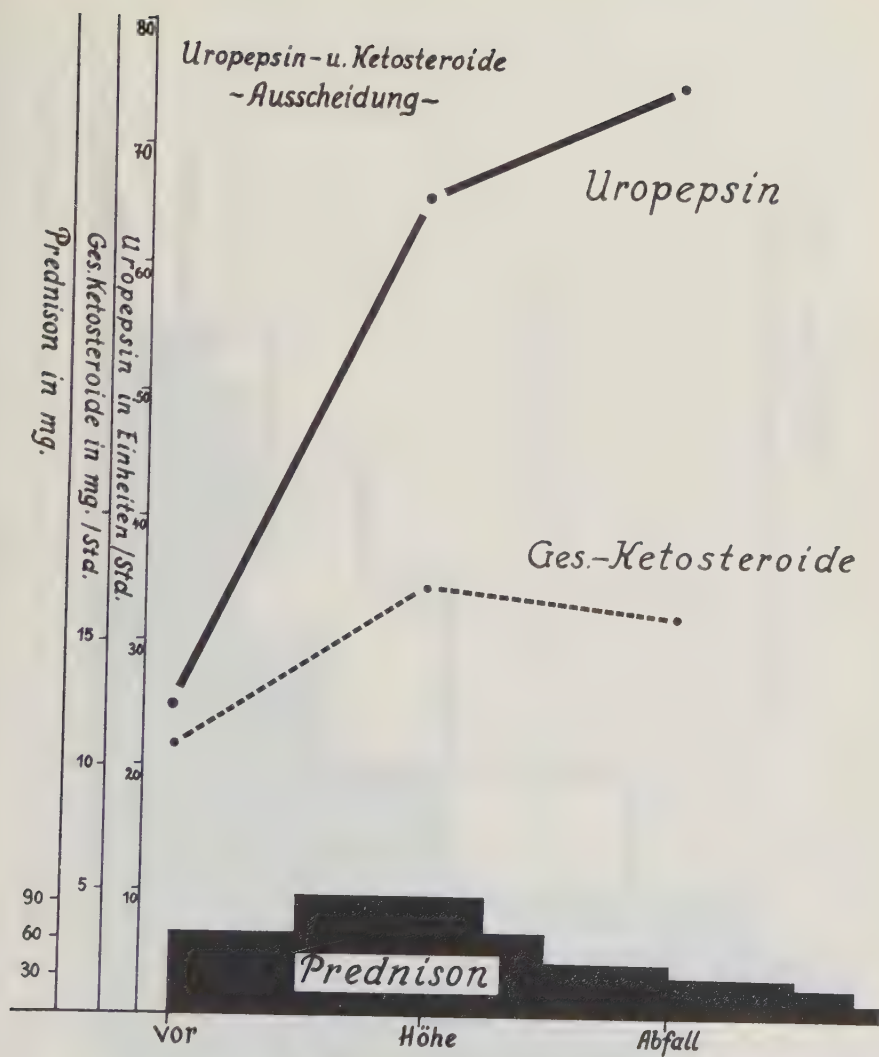


Den Tabellen sind die in der Asthma Kuranstalt Bad-Reichenhall ermittelten klin. Werte zugrundegelegt



der Prednison-Applikationen

Den Tabellen sind die in der Asthma Kuranstalt Bad-Reichenhall ermittelten klin. Werte zugrundegelegt



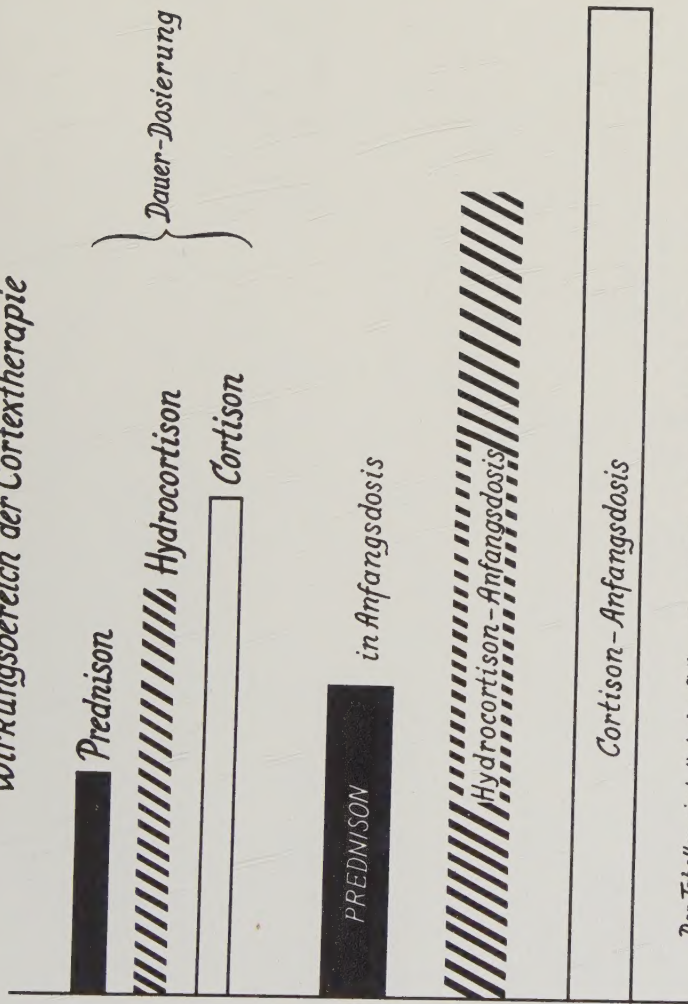
der Prednison - Applikation

Den Tabellen sind die in der Asthma Kuranstalt Bad-Reichenhall ermittelten klin. Werte zugrundegelegt



Den Tabellen sind die in der Asthma Kuranstalt Bad-Reichenhall ermittelten klin. Werte zugrundegelegt

Wirkungsbereich der Cortextherapie



Den Tabellen sind die in der Asthma Kuranstalt Bad-Reichenhall ermittelten klin. Werte zugrundegelegt

